

Postępowanie w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych*

Management of familial heterozygous hypercholesterolaemia.
Position paper of the Polish Lipid Expert Forum

Andrzej Rynkiewicz¹, Barbara Cybulska², Maciej Banach³, Krzysztof J. Filipiak⁴, Tomasz Guzik⁵, Barbara Idzior-Waluś⁶, Jacek Imiela⁷, Piotr Jankowski⁸, Longina Kłosiewicz-Latoszek^{2, 9}, Janusz Limon¹⁰, Małgorzata Myśliwiec¹¹, Grzegorz Opolski¹², **Andrzej Steciwo**¹³, Janina Stępińska¹⁴, Tomasz Zdrojewski¹⁵

¹Katedra i Klinika Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

²Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa

³Katedra Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny, Łódź (Prezes Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego)

⁴Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa (Przewodniczący Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej PTK)

⁵Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Kraków (Prezes Towarzystwa Internistów Polskich)

⁶Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

⁷Oddział Wewnętrzny i Nefrologii, Międzyzleski Szpital Specjalistyczny, Warszawa (Konsultant Krajowy w Dziedzinie Chorób Wewnętrznych)

⁸Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Kraków (Przewodniczący Komisji Promocji Zdrowia PTK)

⁹Zakład Medycyny Społecznej i Higieny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

¹⁰Katedra i Zakład Biologii i Genetyki, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk (Prezes Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka)

¹¹Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk (Przewodnicząca Sekcji Pediatrycznej PTD)

¹²Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa (Konsultant Krajowy w Dziedzinie Kardiologii)

¹³Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny, Wrocław (Prezes Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej)

¹⁴Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej, Instytut Kardiologii, Warszawa (Prezes Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego)

¹⁵Zakład Prewencji i Dydaktyki, Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk (Przewodniczący Komisji Współpracy z Parlamentem i Administracją Państwową PTK)

*Stanowisko wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
Niniejsze stanowisko jest publikowane równolegle na łamach „Polskiego Archiwum Medycyny Wewnętrznej” oraz „*Journal of Clinical Lipidology*”.

WSTĘP

Hipercholesterolemia rodzinna (FH) jest jedną z lepiej poznanych chorób uwarunkowanych genetycznie, powodującą przyspieszony rozwój miażdżycy i wczesne występowanie incydentów sercowo-naczyniowych [1–3]. Objawy choroby wieńcowej pojawiają się u ponad połowy mężczyzn z heterozygotyczną FH (HeFH) przed 50. r.ż. i 30% kobiet przed 60. r.ż. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z FH między 20. i 39. r.ż. jest 100-krotnie większa niż w populacji ogólnej [1]. Dzięki wczesnej identyfikacji osób z HeFH i efektywnej farmakoterapii można zmniejszyć częstość incydentów sercowo-naczyniowych i zredukować przedwczesną

śmiertelność [4, 5]. Niestety w Polsce zdecydowana większość pacjentów z HeFH nie jest świadoma choroby.

EPIDEMIOLOGIA I PATOGENEZA

Rodzinna hipercholesterolemia jest najczęstszą chorobą monogenetyczną [1, 6]. Ze względu na autosomalny dominujący sposób dziedziczenia wyróżnia się 2 postacie choroby: heterozygotyczną i homozygotyczną (HoFH). Homozygotyczna FH występuje z częstością 1 na milion żywych urodzeń, natomiast postać heterozygotyczna w krajach europejskich dotyczy średnio 1 osoby na 500 [1]. Szacuje się, że w Polsce obciążonych HeFH może być ponad 80 tys. osób.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Barbara Cybulska, Instytut Żywności i Żywienia, ul. Powsińska 61/63, 02–903 Warszawa, e-mail: barbara.cybulska@wp.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

Fenotyp hipercholesterolemii rodzinnej wiąże się z mutacją jednego z 3 genów: *genu receptora LDL* (opisano ok. 1600 różnych mutacji), *genu apolipoproteiny B* (apo B) lub *genu konwertazy proproteinowej subtilizyny/kexyny typ 9* (*PCSK9*, *proprotein convertase subtilisin kexin 9*) [7–10]. Nieprawidłowa struktura receptorów LDL albo apo B, która jest dla nich ligandem, zaburza wiązanie się lipoprotein zawierających apo B z receptorami. Skutkiem tego jest upośledzenie katabolizmu lipoprotein o niskiej gęstości w wątrobie [11, 12]. W HeFH defekt dotyczy połowy receptorów LDL lub połowy cząsteczek apo B. Trzecią niedawno wykrytą przyczyną FH jest obecność mutacji *genu PCSK9*, która wiąże się ze zwiększoną aktywnością degradacyjną tego białka (*gain-of-function mutation*) w stosunku do receptorów LDL [10, 13].

RODZINNA HIPERCHOLESTEROLEMIA JAKO CZYNNIK RYZYKA CHOROBY WIEŃCOWEJ

Hipercholesterolemia rodzinna jest silnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej [14]. Współistnienie dodatkowych czynników ryzyka, zwłaszcza palenie tytoniu, znacznie przyspiesza rozwój przedwczesnej miażdżycy [1, 3]. Ocenia się, że u większości nieleczonych mężczyzn i kobiet z HeFH choroba wieńcowa ujawnia się przed 60. rż. Pacjenci z FH są *a priori* kwalifikowani do kategorii dużego ryzyka i nie potrzeba w takich przypadkach stosować algorytmu *HeartScore* Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) lub *Framingham* w celu oszacowania ryzyka sercowo-naczyniowego w prewencji pierwotnej. Wcześniej wdrożona intensywna farmakoterapia, przed wystąpieniem objawów miażdżycy, pozwala osiągnąć oczekiwaną dla populacji długość życia wśród osób z HeFH [4, 15, 16].

KRYTERIA ROZPOZNAWANIA HETEROZYGOTYCZNEJ FH

Rozpoznanie FH ustala się na podstawie kryteriów *Dutch Lipid Network* przyjętych w Genewie w 1998 r. przez Światową Organizację Zdrowia [1]. Zostały one zatwierdzone również przez ESC i Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (EAS) w „Wytycznych ESC/EAS na temat postępowania w dyslipidemiach” 2011 [3]. Kryteria kliniczne FH obejmują duże stężenie cholesterolu LDL w osoczu, obecność rąbka rogówkowego i żółtaków ścięgien, przedwczesną chorobę układu sercowo-naczyniowego oraz dodatni wywiad rodzinny w kierunku hipercholesterolemii i przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej [6, 17, 18]. Obecność żółtaków ścięgien prostowników dłoni i ścięgna Achillesa jest patognomoniczna dla rozpoznania FH. Za dolną granicę wieku dla przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej uważa się 55 rż. u mężczyzn i 60 rż. u kobiet.

Podstawowym parametrem biochemicznym w diagnostyce FH jest stężenie cholesterolu LDL (u heterozygot zwykle 2–3-krotnie wyższe od średniej w populacji), które zwykle współistnieje z prawidłowym stężeniem triglicerydów

[1, 16]. Stężenie cholesterolu LDL u heterozygot wynosi zazwyczaj 5–10 mmol/l (200–400 mg/dl) [3]. Profil lipidowy u osób z FH może być podobny do spotykanego w hipercholesterolemii wtórnej, np. w przebiegu niedoczynności tarczycy, cukrzycy, zespołu nerczycowego, w wyniku przewlekłej terapii kortykosteroidami, progestagenami czy inhibitorami proteazy stosowanymi w leczeniu HIV [3]. Czasami w typowej FH występuje podwyższone stężenie triglicerydów, wtórnie np. do cukrzycy, otyłości czy nadmiernego spożycia alkoholu. W takich przypadkach wątpliwości co do diagnozy FH pomoże rozwiązać wykonanie lipidogramu u krewnych pacjenta i badanie genetyczne [18].

Pomocne w warunkach gabinetu lekarskiego są zaadaptowane do warunków polskich kryteria *The Dutch Lipid Clinic Network-WHO* i *Simon Broome Register* (tab. 1), które pozwalają na kliniczne rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej jako: pewne, prawdopodobne lub możliwe [1–3]. Należy zwrócić uwagę, że można ustalić kliniczne rozpoznanie FH bez badania genetycznego [18]. Jeśli tylko pozwalają na to środki finansowe, wskazane jest potwierdzenie diagnozy FH metodami genetycznymi, zwłaszcza w przypadkach wątpliwych.

ZALECENIA DOTYCZĄCE WYKRYWANIA HETEROZYGOTYCZNEJ FH

Zgodnie z wytycznymi *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) na rozpoznanie FH silnie wskazuje stężenie cholesterolu całkowitego > 300 mg/dl (7,8 mmol/l) oraz współistnienie przedwczesnej choroby układu sercowo-naczyniowego i hipercholesterolemii u krewnych I stopnia (rodzeństwo, rodzice lub dzieci) [2, 19]. W rodzinach obciążonych FH dąży się do postawienia diagnozy u dzieci tak wcześnie jak to możliwe i zastosowania leczenia dietetycznego oraz rozpoczęcia terapii statyną po 10. rż. [20]. W przypadku rozpoznania FH zaleca się wykonanie badań przesiewowych w rodzinie (*skrining* kaskadowy), obejmujących zarówno lipidogram, jak i badanie genetyczne (jeśli to możliwe) [1, 2, 21].

Oznaczenie stężenia lipidów w surowicy u dzieci z rodzin obciążonych FH zaleca się nawet bezpośrednio po urodzeniu, ale zawsze przed 10. rż. Dzieci z takich rodzin powinny być objęte okresowymi badaniami lekarskimi, z uwzględnieniem pomiaru masy ciała i ciśnienia krwi [20].

Miażdżycą w FH rozwija się podstępnie i osiąga zaawansowany etap przed wystąpieniem objawów. Wykładowi choroby wieńcowej mogą być obecne u osoby bezobjawowej [22]. Specjalistyczna opieka nad chorymi z FH pozwala potwierdzić rozpoznanie FH metodą genetyczną w przypadkach wątpliwych, wdrożyć diagnostykę kaskadową w rodzinach i zalecić modyfikację stylu życia i farmakoterapię [21, 23, 24]. Konieczne jest zapewnienie pacjentom szybkiego dostępu do badań pozwalających wykryć obecność istotnej choroby układu sercowo-naczyniowego

Tabela 1. Kryteria rozpoznawania hipercholesterolemii rodzinnej — skala punktowa (adaptacja skali *The Dutch Lipid Clinic Network-WHO i Simon Broome Register*)

Wywiad kliniczny	
1. Przedwczesna choroba wieńcowa (mężczyźni < 55. rż., kobiety < 60. rż.)	2 pkt
2. Przedwczesna choroba naczyń mózgowych lub obwodowych	1 pkt
Wywiad rodzinny	
1. Krewni I stopnia z przedwczesną chorobą wieńcową lub naczyniową	1 pkt
2. Krewni I stopnia ze stężeniem cholesterolu LDL > 190 mg/dl	1 pkt
3. Krewni I stopnia z żółtakami ścięgien i/lub rąbkami rogówkowymi	2 pkt
4. Dzieci i młodzież < 18. rż. ze stężeniem cholesterolu LDL > 155 mg/dl	2 pkt
Badanie przedmiotowe	
1. Żółtaki ścięgien	6 pkt
2. Rąbek rogówkowy	4 pkt
Badania laboratoryjne	
1. Cholesterol LDL > 8,5 mmol/l (330 mg/dl)	8 pkt
2. Cholesterol LDL 6,5–8,4 mmol/l (250–329 mg/dl)	5 pkt
3. Cholesterol LDL 5,0–6,4 mmol/l (190–249 mg/dl)	3 pkt
4. Cholesterol LDL 4,0–4,9 mmol/l (155–189 mg/dl)	1 pkt
Badanie genetyczne	
1. Mutacja genu receptora LDL	8 pkt
Rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej	
Pewne	> 8 pkt
Prawdopodobne	6–8 pkt
Możliwe	3–5 pkt
Nie potwierdzone	< 3 pkt

i współpracy z genetykiem klinicznym, jeśli to możliwe. Narodowe programy skierowane do osób z FH funkcjonują na całym świecie: MEDPED w Stanach Zjednoczonych, StOEH w Holandii, HEART UK-*The Nation's Cholesterol Charity* w Anglii, *Fundacion Colesterol Familiar* w Hiszpanii, Krajowe Centrum Diagnostyki Hipercholesterolemii Rodzinnej w Polsce. Należy z naciskiem podkreślić, że w systemie polskiej opieki zdrowotnej nie funkcjonują wyodrębnione poradnie lipidowe.

DOCELOWE STĘŻENIE CHOLESTEROLU LDL

Po rozpoznaniu klinicznym FH na podstawie skali punktowej (≥ 5 pkt), nie czekając na molekularne potwierdzenie, należy rozpocząć intensywne leczenie [2–5].

Docelowe stężenie cholesterolu LDL u pacjentów z FH w prewencji pierwotnej choroby wieńcowej, ze względu na kwalifikację do kategorii dużego ryzyka, powinno wynosić < 2,5 mmol/l (< 100 mg/dl). Przy współistnieniu choroby sercowo-naczyniowej ryzyko jest bardzo duże, a celem leczenia jest osiągnięcie stężenia cholesterolu LDL < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) [2, 5]. Jeżeli jest to niemożliwe, zaleca się co najmniej 50-procentową redukcję poziomu wyjściowego. Cel ten może być trudny do osiągnięcia w monoterapii statynami, dlatego często konieczna jest farmakoterapia złożona [3]. W wytycznych ESC/EAS dotyczących postępowania w dyslipidemii (2011 r.) eksperci napisali „jeśli nie osiągnięto celu leczenia, należy rozważyć skojarzenie statyny z inhibitorem wchłaniania cholesterolu lub lekiem przerywającym krążenie kwasów żółciowych lub kwasem nikotynowym”. W Polsce aktualnie jest możliwa tylko pierwsza propozycja, tj. po próbie terapii maksymalną tolerowaną dawką statyny dodać ezetimibu.

Stoimy na stanowisku, że uzyskanie ≥ 5 pkt wyliczonych na podstawie skali punktowej powinno być wystarczającym uzasadnieniem dla leczenia zalecanego w terapii FH refundowanego ze środków publicznych.

POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE W HETEROZYGOTYCZNEJ FH

Najważniejszym celem terapii u chorych z FH jest zmniejszenie częstości przedwczesnych zgonów sercowo-naczyniowych, a także częstości zawałów serca i konieczności wykonania zabiegów rewaskularyzacji naczyń. Konieczna jest zmiana stylu życia zmierzająca do eliminacji dodatkowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [3]. Pacjentom z FH zaleca się bezwzględnie unikanie palenia tytoniu, aktywność fizyczną (co najmniej 30 minut wysiłku fizycznego minimum 5 dni w tygodniu — szybki chód, bieganie lub jazda rowerem), ciśnienie tętnicze < 140/90 mm Hg, wskaźnik masy ciała < 25 kg/m², unikanie otyłości centralnej (jeśli występuje, to leczyć) oraz dietę obniżającą stężenie cholesterolu [1–3]. Jednak nawet odpowiednio prowadzona dieta u chorych z FH nie redukuje stężenia cholesterolu LDL w wystarczającym stopniu i konieczne jest wdrożenie farmakoterapii. Lekami z wyboru w FH są statyny w maksymalnie tolerowanej dawce [3, 17]. Istnieje duża osobnicza zmienność w odpowiedzi na leczenie statynami (redukcja stężenia w zakresie 10–70%), która wiąże się m.in. z typem mutacji receptora LDL. Mimo że statyny są obecnie najsilniejszymi dostępnymi lekami hipolipemizującymi wielu pacjentów z FH, jak wspomniano wyżej, nie uzyska docelowych stężeń cholesterolu LDL podczas monoterapii [2, 3, 17, 24]. W takich przypadkach powinno się dążyć do osiągnięcia maksymalnej redukcji stężenia cholesterolu LDL przy zastosowaniu odpowiedniego leczenia skojarzonego w tolerowanych dawkach: statyna z inhibitorem wchłaniania cholesterolu (ezetimibu) lub lekiem wiążącym kwasy żółciowe (żywica anionowymienna) bądź kwasem nikotynowym [3]. W przypadku nie-

tolerancji statyn można stosować monoterapię ezetimibem, żywicą anionowymienną lub kwasem nikotynowym. Nowoczesna żywica anionowymienna — koleselewar i kwas nikotynowy są jeszcze w Polsce niedostępne. Stanowisko dotyczące leczenia dzieci i młodzieży zostanie przedstawione w odrębnej publikacji.

Kobiety z FH planujące ciążę oraz będące w ciąży i w okresie karmienia piersią nie powinny przyjmować statyn [25]. U kobiet w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie metod antykoncepcji o wysokim stopniu skuteczności, unikając w miarę możliwości doustnej hormonalnej antykoncepcji. Należy uprzedzać kobiety o konieczności zaprzestania leczenia hipolipemizującego 3 miesiące przed planowaną ciążą [25]. Jedynym dopuszczonym lekiem hipolipemizującym w ciąży jest preparat przerywający krążenie kwasów żółciowych (np. koleselewar).

Obiecującą formą terapii FH okazać się być może nowe leki z grupy inhibitorów konwertazy proproteinowej subtilizyny/kexyny 9 (inhibitory PCSK9), a ogłoszone w 2012 r. wyniki badań z tymi lekami wskazują, że badane w tym zakresie przeciwciała monoklonalne charakteryzują się bardzo silnym efektem hipolipemizującym [26–31].

WNIOSKI

Heterozygotyczna FH jest względnie częstym zaburzeniem lipidowym, najczęściej nierozpoznanym i nieleczonym. Bardzo duże ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i skrócenie długości życia w tej chorobie wymaga wczesnego rozpoznania i intensywnego leczenia.

Deklaracja konfliktu interesów w zakresie honorariów wykładowych, udziałów w gremiach doradczych, współwłasności podmiotów produkujących leki lub środki diagnostyczne, współwłasności podmiotów wykonujących usługi medyczne lub firm laboratoryjnych świadczących usługi będące tematem opracowania eksperckiego: AR, BC, MB, BIW, JI, LKL, JL, MM, AS, TZ — nie zgłaszają konfliktu interesów, KJF — honoraria wykładowe/udział w gremiach doradczych: Adamed, AstraZeneca, BerlinChemie, Bristol-Myers Squibb, Egis, Krka, MSD, Novartis, Pfizer, Polpharma, Teva; TG — Bayer; PJ — honoraria wykładowe/granty wyjazdowe: Abbott, Adamed, AstraZeneca, MSD, Pfizer, Polpharma, Sanofi-Aventis, Zentiva; GO — badania kliniczne/honoraria wykładowe: Adamed, AstraZeneca, Egis, Krka, MSD, Novartis, Pfizer, Polpharma, Teva; JS — honoraria wykładowe/udział w gremiach doradczych: Adamed, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Egis, MSD, Novartis, Pfizer, Polpharma.

Piśmiennictwo

1. Familial Hypercholesterolemia. A Report of a WHO consultation. WHO, Geneva, Switzerland, 1998.
2. Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R; on behalf of the Guideline Development Group. Familial hypercholesterolemia: summary of NICE guidance. *BMJ*, 2008; 337: a1095.
3. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS guidelines for management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 2011; 32: 1769–1818.
4. Neil A, Cooper J, Betteridge J et al. Reductions in all-cause, cancer and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Eur Heart J*, 2008; 29: 2625–2633.
5. Watts GF, Lewis B, Sullivan DR. Familial hypercholesterolemia: a missed opportunity in preventive medicine. *Nature Clin Prac Cardiovasc Med*, 2007; 4: 404–405.
6. Civeira F. International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2004; 173: 55–68.
7. Brown MS, Goldstein JL. How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis. *Scientific Am*, 1984; 251: 52–60.
8. Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnold KS et al. Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987; 84: 6919–6923.
9. Abifadel M, Varret M, Rab JP et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*, 2003; 34: 154–156.
10. Abifadel M, Rabes JP, Devillers M et al. Mutations and Polymorphisms in the Proprotein Convertase Subtilin Kexin 9 (PCSK9) Gene in Cholesterol Metabolism and Disease. *Human Mutation*, 2009; 30: 520–529.
11. Varret M, Abifadel M, Rabes JP et al. Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia. *Clin Gen*, 2008; 78: 1–13.
12. Chmara M, Wasąg B, Żuk J et al. Molecular characterization of Polish patients with familial hypercholesterolemia: novel and recurrent LDLR mutations. *Limon J Appl Genet*, 2010; 51: 95–106.
13. Huang CC, Fornage M, Lloyd-Jones DM et al. Longitudinal Association of PCSK9 Sequence Variations With Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Circ Cardiovasc Genet*, 2009; 2: 354–361.
14. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries S. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. *Am J Epidemiol*, 2004; 160: 421–429.
15. Vermissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolemia: a long term cohort study. *BMJ*, 2008; 337: a2423.
16. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis*, 2010; 209: 189–194.
17. Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM. Management of familial hyperlipidemias in adult patients. Recommendations from National Lipid Association Expert Panel of Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*, 2011; 5 (suppl.): S38–S45.
18. Leren TP, Finborud TH, Manshaus TE et al. Diagnosis of familial hypercholesterolemia in general practice using clinical diagnostic criteria or genetic testing as part of cascade genetic screening. *Community Genetics*, 2008; 11: 26–35.
19. Hegele RA. Genetic susceptibility to heart disease in Canada: lessons from patients with familial hypercholesterolemia. *Genome/National Research Council Canada*, 2006; 49: 1343–50.
20. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP et al. Familial hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adults patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*, 2011; 5 (3 suppl.): S1–S8.

21. Nicholls P, Young I, Lyttle K et al. Screening for familial hypercholesterolaemia. Early identification and treatment of patients is important. *BMJ*, 2001; 322: 1062.
22. Civeira F, Ros E, Jarauta E et al. Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*, 2008; 102: 1187–1193.
23. Datta BN, McDowell IF, Rees A. Integrating provision of specialist lipid services with cascade testing for familial hypercholesterolaemia. *Curr Opin Lipidol*, 2010; 21: 366–371.
24. Defesche JC. Defining the challenges of FH Screening for familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*, 2010; 4: 338–341.
25. Kusters DM, Homsma SJ, Hutten BA et al. Dilemmas in treatment of women with familial hypercholesterolaemia during pregnancy. *Neth J Med*, 2010; 68: 299–303.
26. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med*, 2012; 366: 1108–1118.
27. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P et al.; for the LAPLACE-TIMI 57 Investigators. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet*, 2012; doi: 10.1016/S0140-6736(12)61770-X.
28. Raal F, Scott R, Somaratne R et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Effects of AMG 145, a Monoclonal Antibody to Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Serine Protease in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia The Reduction of LDL-C With PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) Randomized Trial. *Circulation*, 2012; 126: 2408–2417.
29. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ et al. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving/ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 2344–2353.
30. Stein EA, Gipe D, Bergeron J et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*, 2012; 380: 29–36.
31. Sullivan D, Olsson AG, Scott R et al. Effect of a Monoclonal Antibody to PCSK9 on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Statin-Intolerant Patients. The GAUSS Randomized Trial. *JAMA*, 2012; doi: 10.1001/jama.2012.25790.